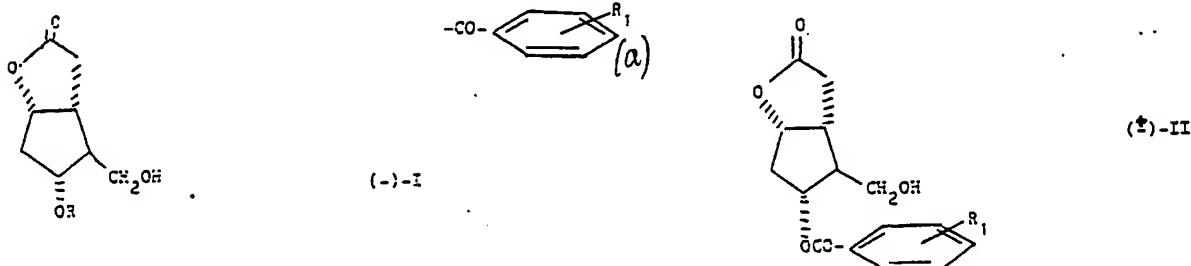


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C12P 41/00, 17/02 C07C 177/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/03570 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Mai 1988 (19.05.88)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE87/00520</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 12. November 1987 (12.11.87)</p> <p>(31) Prioritätsaktenzeichen: P 36 38 762.2</p> <p>(32) Prioritätsdatum: 13. November 1986 (13.11.86)</p> <p>(33) Prioritätsland: DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstraße 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): PETZOLDT, Karl [DE/DE]; Flachsweg 10, D-1000 Berlin 38 (DE). DAHL, Helmut [DE/DE]; Gollanczstraße 102, D-1000 Berlin 28 (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: BG, HU, JP, US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
BEST AVAILABLE COPY			

(54) Title: RACEMIC SEPARATION OF 7 α -ACYLOXY-6 β -HYDROXYMETHYL-2-OXABICYCLO[3.3.0]OCTANE-3-ONES BY STEREO-SPECIFIC ENZYMATIC ACYLATE HYDROLYSIS

(54) Bezeichnung: RACEMATSPALTUNG VON 7 α -ACYLOXY-6 β -HYDROXY-METHYL-2-OXABICYCLO[3.3.0]OCTAN-3-ONEN DURCH STEREOSPEZIFISCHE ENZYMATISCHE ACYLAT-HYDROLYSE



(57) Abstract

Process for the manufacture of (-)-oxabicyclo[3.3.0]octanolones of formula (-)-I, where R is hydrogen or the residue (a), in which R₁ has the notation of a hydrogen, alkyl with 1-7 C atoms, or phenyl. The process is characterized in that a racemic oxabicyclo[3.3.0]-octanolone-acylate of formula (±)-II, where R₁ has the above notation, is subjected to a stereo-specific acylate hydrolysis and the (-)-I (R = (a)) is separated from the saponified (+)-I (R = H) or the saponified (-)-I (R = H) is separated from the unsaponified (+)-II.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven (-)-Oxabicyclo[3.3.0]octanolonen der Formel (-)-I, worin R Wasserstoff oder den Rest (a) mit R₁ in der Bedeutung eines Wasserstoffs, Alkyls mit 1-7 C-Atomen oder Phenyls bedeuten kann, dadurch gekennzeichnet, daß man ein racemisches Oxabicyclo[3.3.0]-octanolon-acylat der Formel (±)-II, worin R₁ die oben angegebene Bedeutung hat, enzymatisch einer stereospezifischen Acylat-Hydrolyse unterwirft und das (-)-I (R = (a)) vom verseiften (+)-I (R = H) abtrennt oder das verseifte (-)-I (R = H) vom unverseiften (+)-II abtrennt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich
AU Australien
BB Barbados
BE Belgien
BG Bulgarien
BJ Benin
BR Brasilien
CF Zentrale Afrikanische Republik
CG Kongo
CH Schweiz
CM Kamerun
DE Deutschland, Bundesrepublik
DK Dänemark
FI Finnland

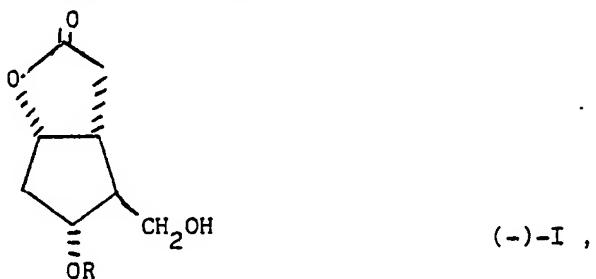
FR Frankreich
GA Gabun
GB Vereinigtes Königreich
HU Ungarn
IT Italien
JP Japan
KP Demokratische Volksrepublik Korea
KR Republik Korea
LI Liechtenstein
LK Sri Lanka
LU Luxemburg
MC Monaco
MG Madagaskar
ML Mali

MR Mauritanien
MW Malawi
NL Niederlande
NO Norwegen
RO Rumänien
SD Sudan
SE Schweden
SN Senegal
SU Soviet Union
TD Tschad
TG Togo
US Vereinigte Staaten von Amerika

Racematspaltung von 7α -Acyloxy-6 β -hydroxy-methyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-onen durch stereospezifische enzymatische Acylat-Hydrolyse

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur stereospezifischen Acylat-Hydrolyse racemischer 7α -Acyloxy-6 β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-onen zu den entsprechenden optisch aktiven Alkoholen mit Hilfe von Enzymen.

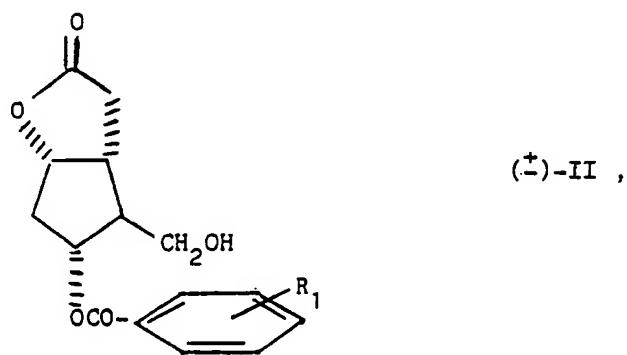
Es eignet sich besonders zur Herstellung von optisch aktiven (-)-Oxa-bicyclo[3.3.0]octanolonen der Formel (-)-I,



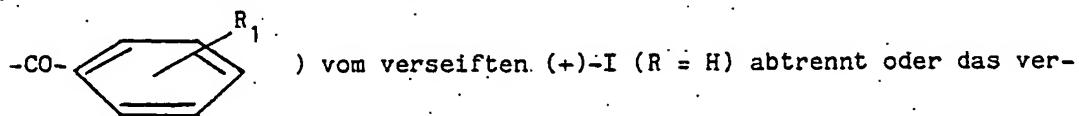
worin R Wasserstoff oder den Rest -CO-  mit R₁

in der Bedeutung eines Wasserstoffs, Alkyls mit 1-7 C-Atomen oder Phenyls bedeuten kann.

Es ist dadurch gekennzeichnet, daß man racemische Oxa-bicyclo[3.3.0]octanolon-acylate der Formel (+)-II,



worin R₁ die oben angegebene Bedeutung hat, enzymatisch einer stereospezifischen Acylat-Hydrolyse unterwirft und das (-)-I. (R =



seifte (-)-I (R = H) vom unverseiften (+)-II abtrennt.

Wenn R₁ einen Alkylrest mit 1-7 C-Atomen darstellt, sind damit die Reste Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, sek.-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, Isohexyl, n-Heptyl, Isoheptyl usw. gemeint.

Die Verbindungen der Formel (-)-I sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Synthese pharmakologisch wertvoller Prostaglandin- und Prostacyclin-Analoga (Übersichten z.B. von J. Bindra, R. Bindra, Prostaglandin Synthesis, Academic Press, New York 1977 und von C. Szantay, L. Novak, Sythesis of Prostaglandins, Akademiai Kiado, Budapest, 1978).

Zur Synthese der zu den Naturprodukten analogen Strukturen werden die Ester dieser Enantiomeren-Reihe benötigt.

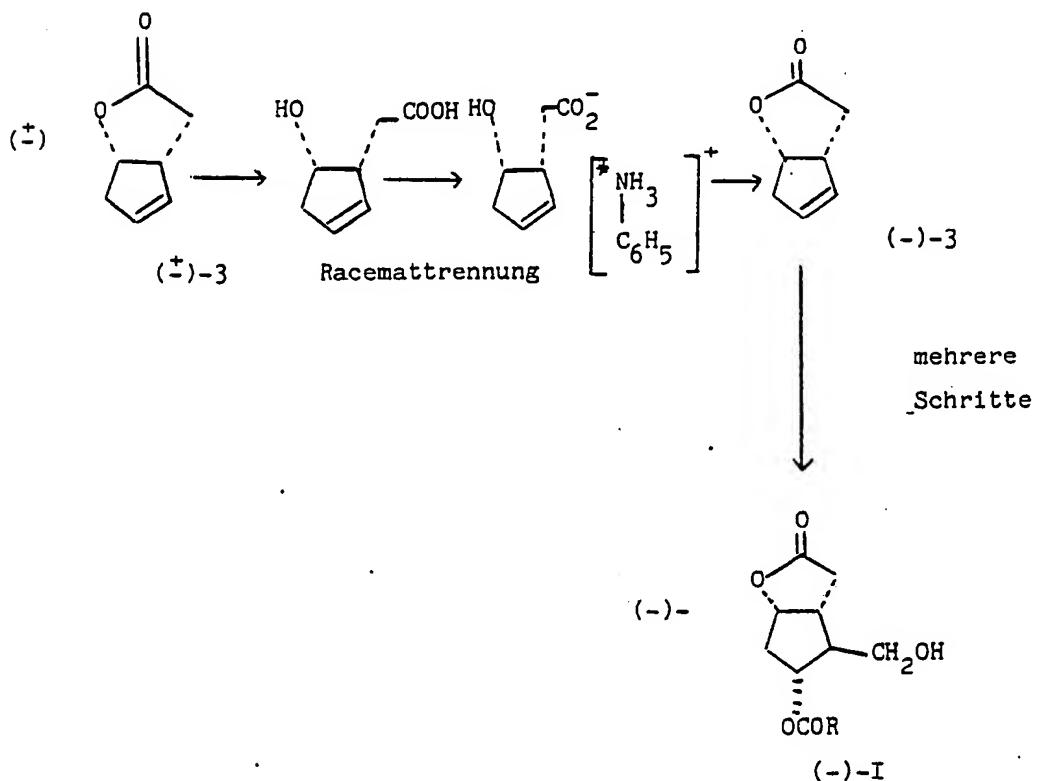
Obwohl asymmetrische Synthesen bekannt sind, wird bei der technischen Herstellung die Einführung der optischen Aktivität auf dem Weg einer Racemattrennung bei der Zwischenstufe (\pm)-3 bevorzugt.

Hierbei sind folgende Verfahrensschritte nötig:

1. Verseifung des Lactons zur Hydroxysäure.
2. Überführung in das Gemisch diastereomerer Salze, z.B. mit d- α -Phenylethylamin.
3. Kristallisation zur Gewinnung des diastereomeren reinen Salzes.
4. Überführung des Salzes in das optisch aktive Lacton (-)-3.

5. Weitere Umsetzung zur optisch aktiven Vorstufe (-)-I.

Durch die Neigung der Hydroxysäure, das Lacton wieder zurückzubilden, bevor eine optische Aufreinigung erfolgen konnte, sowie durch Ausbeuteverluste beim Kristallisieren, hat sich das nachstehende Verfahren nicht bewährt.

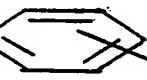


Bei der vorliegenden Erfindung wird die Trennung auf der Stufe der racemischen 7α -Acyloxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxa-bicyclo[3.3.0]octan-3-one der Formel (\pm) -II durch enzymatische Verseifung vorgenommen, die

zu einem Produktgemisch führt, aus dem die gewünschten Verbindungen der Formel (-)-I entweder durch Extraktion oder aus der wässrigen Phase erhalten werden können.

Die Ausgangsverbindungen lassen sich nach GB 1 579 464 herstellen.

Die Verwendung der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen optisch aktiven Ester der Formel (-)-I

(R = -CO- als Zwischenprodukte für die Herstellung

von pharmakologisch wertvolle Prostaglandin- und Prostacyclin-Analoga geht aus den bereits genannten Übersichtsartikeln hervor.

Das ebenfalls erhältliche optisch aktive Diol der Formel (-)-I (R = H) kann besonders dann Verwendung finden, wenn bei der Folgesynthese zunächst die primäre Hydroxylgruppe geschützt werden muß und die sekundäre Hydroxylgruppe freibleiben kann. Dies ist z.B. bei der Synthese von Carbacyclin-Zwischenprodukten der Fall, wie sie in EP 41 661 beschrieben wird.

Als Enzyme eignen sich für das erfindungsgemäße Verfahren vorzugsweise

Subtilisin aus *Bacillus subtilis* (Fa. Boehringer, Mannheim)

Lipase "Sclerotinia" (Fa. Nagase)

Alkaline Proteinase (Fa. Nagase)

Protease aus *Bacillus subtilis*

Alcalase T (Fa. NOVO)

Die Enzyme können sowohl in gelöster, suspendierter oder immobilisierter Form (z.B. an BrCN-aktivierter Sepharose oder an Oxiranacrylperlen oder in irgendeiner anderen immobilisierten Form) eingesetzt werden.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbaren optisch aktiven Oxabicyclooctanolon-Derivate der Formel (-)-I sind wertvolle Zwischenprodukte für die Synthese pharmakologisch wirksamer Prostaglandine und Prostacycline. Es zeigte sich, daß der größere Teil der stereospezifisch hydrolysierenden Enzyme die racemischen Verbindungen der Formel (+)-II zum optisch aktiven Diol der Formel (+)-I ($R = H$) verseift, wobei die in ihrer absoluten Konfiguration dem natürlichen Prostacyclin PGJ₂ entsprechende Komponente des eingesetzten Racemats (-)-II unverseift

liegen bleibt.



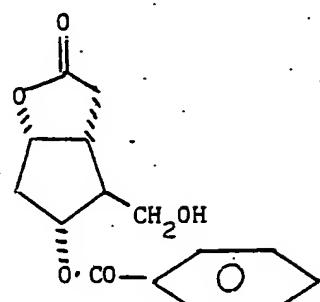
und nach Abtrennung vom Diol zur Synthese natürlich konfigurierter Prostacyclin-Analoga eingesetzt werden kann.

Andere Enzyme wiederum verseifen von den beiden Komponenten des eingesetzten Racemats (-)-II die natürlich konfigurierte Form zum Diol (-)-I($R = H$), während das "falsche", unnatürlich konfigurierte Enantiomere unverseift bleibt. In diesem Falle wird das Diol für die Synthese PGJ₂-analoger Prostacycline herangezogen.

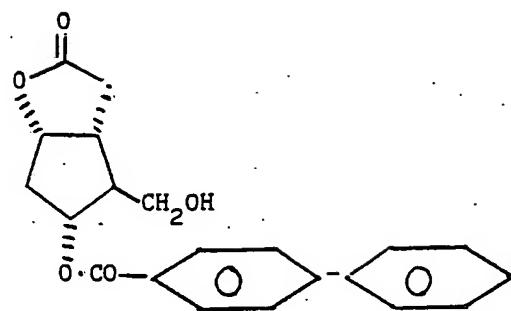
Das erfindungsgemäße Verfahren arbeitet ansonsten unter an sich bekannten Bedingungen, die für enzymatische Reaktionen bekannt sind. Der Ablauf der enzymatischen Umwandlung wird durch Analyse laufend entnommener Proben verfolgt. Als Analysenmethoden eignen sich HPLC oder dünnsschichtchromatographische Schnellanalysen (Kieselgelplatten von Merck/Darmstadt, Entwicklung mittels Methylenchlorid/Aceton 1:1 und Anfärben mit Schwefelsäure).

Die Reaktion wird abgebrochen und der Ansatz aufgearbeitet, sowie 50 % des eingesetzten racemischen Substrates umgesetzt sind.

Das erforderliche Verfahren eignet sich besonders zur stereospezifischen Verseifung folgender Prostaglandin-Zwischenstufen:



(±)-1



(±)-2

Die folgenden Ausführungsbeispiele dienen zur Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Beispiel 1

300 mg (\pm)- 7α -Benzoyloxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo [3.3.0] octan-3-on werden in 9 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 750 mg Alkaline Proteinase (Fa. Nagase) in 100 ml 0,1 M Phosphatpuffer pH 7 vereinigt. Die Lösung wird bei 28° C auf einem Rotationsschüttler geschüttelt, wobei der Ablauf der Reaktion durch Analyse laufend entnommener Proben verfolgt wird. Nach 19 Stunden Reaktionszeit sind 50 % des eingesetzten Substrates umgewandelt. Der Ansatz wird nun 3 mal mit je 50 ml Methylisobutylketon extrahiert, wobei das unumgesetzte Benzoat in die MiBK-Phase wandert, während die verseifte Verbindung in der wässrigen Phase verbleibt.

Die MiBK -Extrakte werden vereinigt und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbliebene Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 135 mg (-)- 7α -Benzoyloxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo [3.3.0] octan-3-on vom Schmelzpunkt 116-117° C und einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} -80,5^\circ$ ($c = 1,050$ in HCCl_3).

Beispiel 2

300 mg (\pm)- 7α -Benzoyloxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo [3.3.0] octan-3-on werden in 100 ml 0,1 M Phosphatpuffer pH 7 suspendiert, 750 mg Subtilisin aus *Bacillus subtilis* (Fa. Boehringer, Mannheim) zugefügt und die Mischung mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. Die Suspension wird anschließend 16 Stunden bei 28°C auf einem Rotations schüttler geschüttelt, wonach 50% des eingesetzten racemischen Substrates verseift sind. Der Ansatz wird nun im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingeengt, der verbliebene Rückstand 3 mal mit Methanol eluiert, die vereinigten Methanol-Eluate wiederum zur Trockne gebracht und über eine Kieselgelsäure chromatographiert (Elutionsmischung Methylenchlorid-Aceton 66 + 33). Die zuerst eluierte Fraktion 1 enthält 122 mg (-)- 7α -Benzoyloxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo [3.3.0] octan-3-on vom Schmelzpunkt 114-116° C und einem Drehwert von $[\alpha]_D^{20} -82,3^\circ$ ($c = 1,015$ in Methanol).

Beispiel 3

Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden 300 mg (\pm) - 7α -Benzoyl- β -oxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo [3.3.0] octan-3-on in Phosphatpuffer pH7 mit 750 mg Lipase Sclerotina (Fa. Nagase) 64 Stunden bei 28° C behandelt. Nach säulenchromatographischer Abtrennung des verseiften unnatürlich konfigurierten Enantiomeren erhält man 115 mg $(-)$ - 7α -Benzoyl- β -oxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo [3.3.0] octan-3-on vom Schmelzpunkt 115-116° und einem Drehwert von $[\alpha]_D - 79,8^\circ$ ($c = 1,02$ in Methanol).

Beispiel 4

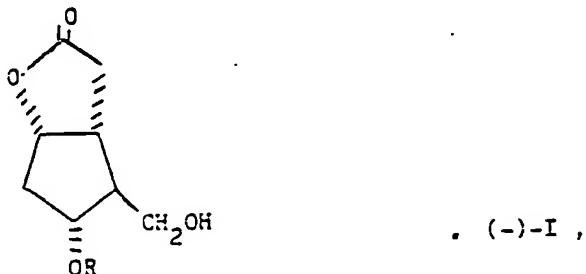
Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden 300 mg (\pm) - 7α -Benzoyloxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo [3.3.0] octan-3-on in Phosphatpuffer pH7 mit 750 mg Alkalase T (Fa. NOVO) 40 Stunden bei 28° C hydrolysiert. Nach säulenchromatographischer Auftrennung des Reaktionsgemisches erhält man 142 mg $(-)$ - 7α -Benzoyloxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo [3.3.0] octan-3-on vom Schmelzpunkt 112-114° und einem Drehwert von $[\alpha]_D - 77,1^\circ$ ($c = 1,005$ in Methanol)..

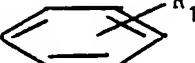
Beispiel 5

Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden 300 mg (\pm) - 7α -Benzoyl- β -oxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo [3.3.0] octan-3-on in Phosphatpuffer pH 7 mit 750 mg Protease aus *Bacillus subtilis* 15 Stunden bei 28°C behandelt. Nach säulenchromatographischer Auftrennung des Reaktionsgemisches erhält man 119 mg $(-)$ - 7α -Benzoyloxy- 6β -hydroxymethyl-2-oxabicyclo [3.3.0] octan-3-on vom Schmelzpunkt 113-115° C und einem Drehwert von $[\alpha]_D - 78,9^\circ$ ($c = 1,025$ in Methanol).

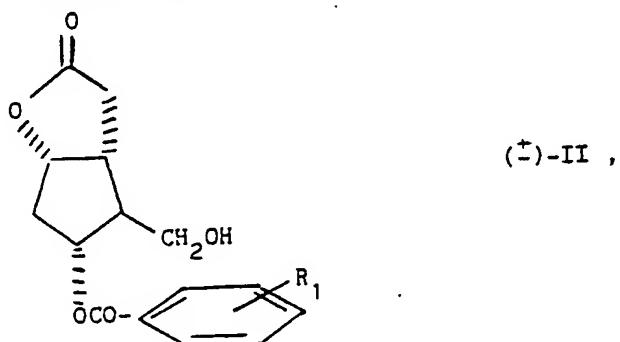
Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven (-)-Oxabicyclo[3.3.0]octanolonen der Formel (-)-I,

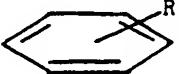


worin R Wasserstoff oder den Rest -CO-  mit

R_1 in der Bedeutung eines Wassertoffs, Alkyls mit 1-7 C-Atomen oder Phenyls bedeuten kann,
dadurch gekennzeichnet, daß man ein racemisches Oxabicyclo[3.3.0]octanolon-acylat der Formel (+)-II,



worin R_1 die oben angegebene Bedeutung hat, enzymatisch einer stereospezifischen Acylat-Hydrolyse unterwirft und das (-)-I ($R =$

$-CO-$ ) vom verseiften (+)-I ($R = H$) abtrennt oder

das verseifte (-)-I ($R = H$) vom unverseiften (+)-II abtrennt.

- 10 -

- 2) Verfahren nach Anspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man als Enzym Subtilisin aus *Bacillus subtilis*, Lipase Sclerotinia, Alkaline Proteinase, Protease aus *Bacillus subtilis* oder Alcalase T verwendet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 87/00520

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁴ C 12 P 41/00; C 12 P 17/02; C 07 C 177/00		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ?		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁴	C 12 P; C 07 C; C 07 D	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
P, A	FR, A, 2582648 (NISSHIN FLOUR) 5 December 1986 see claims --	1
A	EP, A, 0041661 (SCHERING) 16 December 1981 see page 3; claims --	1
A	GB, A, 1579464 (CHINOIN) 19 November 1980 see claims --	1
A	EP, A, 0127386 (SUMITOMO) 5 December 1984 see claims -----	1
<p>* Special categories of cited documents:¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
26 February 1988 (26.02.88)	8 April 1988 (08.04.88)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 8700520
SA 19440

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EOP file on 21/03/88
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A- 2582648	05-12-86	JP-A- 61280294 DE-A- 3618538 GB-A- 2178423	10-12-86 18-12-86 11-02-87
EP-A- 0041661	16-12-81	DE-A- 3021895 JP-A- 57026644 US-A- 4359581 AT-B- E8496	24-12-81 12-02-82 16-11-82 15-08-84
GB-A- 1579464	19-11-80	Keine	
EP-A- 0127386	05-12-84	JP-A- 59216845 US-A- 4571436 JP-A- 60001151	06-12-84 18-02-86 07-01-85

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 87/00520

I. KLASSEKIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 4 C 12 P 41/00; C 12 P 17/02; C 07 C 177/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	C 12 P; C 07 C; C 07 D	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
P, A	FR, A, 2582648 (NISSHIN FLOUR) 5. Dezember 1986 siehe Patentansprüche --	1
A	EP, A, 0041661 (SCHERING) 16. Dezember 1981 siehe Seite 3; Patentansprüche --	1
A	GB, A, 1579464 (CHINOIN) 19. November 1980 siehe Patentansprüche --	1
-A	EP, A, 0127386 (SUMITOMO) 5. Dezember 1984 - siehe Patentansprüche -----	1
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
26. Februar 1988	08 APR 1988	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des beauftragten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	 R.C.G. VAN DER PUTTEN	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 8700520
SA 19440

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 21/03/88

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A- 2582648	05-12-86	JP-A- 61280294 DE-A- 3618538 GB-A- 2178423	10-12-86 18-12-86 11-02-87
EP-A- 0041661	16-12-81	DE-A- 3021895 JP-A- 57026644 US-A- 4359581 AT-B- E8496	24-12-81 12-02-82 16-11-82 15-08-84
GB-A- 1579464	19-11-80	Keine	
EP-A- 0127386	05-12-84	JP-A- 59216845 US-A- 4571436 JP-A- 60001151	06-12-84 18-02-86 07-01-85

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.